

学位論文の要旨

Effects of vonoprazan compared with esomeprazole on the healing of artificial post-endoscopic submucosal dissection ulcers: A prospective, multi-center, two-arm, randomized controlled trial

（内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）後の人工潰瘍に対するボノプラザンとエソメプラゾールの比較検討；多施設前向きランダム比較試験）

Yasuaki Ishii

石井 泰明

Gastroenterology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器内科学

(Doctoral Supervisor: Shin Maeda, Professor)

(指導教員：前田 慎 教授)

学位論文の要旨

Effects of vonoprazan compared with esomeprazole on the healing of artificial post-endoscopic submucosal dissection ulcers: A prospective, multi-center, two-arm, randomized controlled trial

（内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）後の人工潰瘍に対するボノプラザンとエソメプラ

ゾールの比較検討；多施設前向きランダム比較試験）

<https://www.hindawi.com/journals/grp/2018/1615092/>

【目的】

内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は 1990 年代に日本で開発され、近年、様々な国で施行されており、早期胃癌の 5 年生存率は 90%を超え、一定の効果が得られている(Akasaka et al., 2011). しかし、ESD には後出血などの合併症が知られており、その予防のために胃十二指腸潰瘍治療に準じてプロトンポンプ阻害剤が使用されている(Toyokawa et al., 2012). 2015 年に新規のカリウムイオン競合型アシッドブロッカーであり、胃十二指腸潰瘍における潰瘍治癒において既存のプロトンポンプ阻害剤と比較して治癒効果が高いとの報告があるボノプラザンが発売された(Hori et al., 2010). ESD 後の人工潰瘍の治癒における効果はいくつかの比較試験が報告されている(Tsuchiya et al., 2017, Maruoka et al., 2017, Kagawa et al., 2016, Takahashi et al., 2016)が、結果は一定ではなく議論を要するところである。今回、ESD 後の人工潰瘍治癒においてボノプラザンとエソメプラゾールの効果を検討した。

【方法】

2015 年 5 月から 2017 年 5 月の間で横浜市立大学附属病院ならびに横浜市立大学附属市民総合医療センターの 2 施設で胃 ESD を施行する患者を対象とした。抗血栓症薬, NSAIDs, ステロイドの内服患者や 2 週間以内の H2 ブロッカー, プロトンポンプ阻害剤内服患者は除外した。同意が得られた 60 名の患者はランダムにボノプラザン 20mg (V group) とエソメプラゾール 20mg (E group) に振り分けられ, ESD 後 8 週間, それぞれレバミピド 300mg と併用し内服加療をおこなった。ESD 後 4 週目, 8 週目に上部消化管内視鏡検査を施行し, メジャー鉗子を用いて潰瘍面積を測定し, 潰瘍治癒率を評価した。潰瘍面積は潰瘍底を楕円と過程して, $(\text{長径}/2) \times (\text{短径}/2) \times \pi \text{ (mm}^2\text{)}$ で計算した。また, 潰瘍縮小率は (ESD 検体面積 - 4 週目もしくは 8 週目の潰瘍面積) / ESD 検体面積 $\times 100$ (%) で計算した。統計は EZR ソフトウェアを用いた。性, H.pylori 感染, 糖尿病, 腫瘍部位などは Fisher's 正確検定を用い, 年齢, 潰瘍面積, 潰瘍治癒率などは Mann-Whitney の U 検定を用いた。

【結果】

4 週目および 8 週目の潰瘍治癒率は V group と E group の間で統計学的有意差は認められなかった(4 週目 ; 8.0% : 11.5%, $P=0.669$. 8 週目 ; 88.9% : 84.6%, $P=0.420$). また, 同様に 4 週目および 8 週目の潰瘍縮小率も V group と E group の間で統計学的有意差は認められなかった(4 週目 ; 96.8% : 97.5%, $P=0.656$. 8 週目 ; 100% : 100%, $P=0.257$). 後出血はそれぞれ 1 例も認めなかった。また, 潰瘍治癒に関連する因子 (年齢, 性別, 腫瘍部位, H.pylori 感染, 糖尿病, ESD 検体面積, 治療時間など) についても検討したが, 統計学的有意差は認められなかった。

【考察】

ESD 後の人工潰瘍治癒において、レバミピドを併用するとボノプラザンとエソメプラゾールに統計学的有意差は認めず、いずれも十分な治療効果が得られた。ただし、本試験は既報の試験と比較して平均の ESD 検体面積が小さいため、いずれの群でも治療効果が十分に得られた可能性がある。また、抗血栓症薬などの後出血の高リスク患者は事前に除外されているため、後出血などの合併症も認めなかった可能性がある。このような高リスク患者を除外した際には、ESD 後の潰瘍治癒においてはボノプラザンほどの酸抑制効果は必ずしも必要ではなく、医療経済の観点から考えるとエソメプラゾールの方が優れていると考えられる。

引用文献

AKASAKA, T., NISHIDA, T., TSUTSUI, S., MICHIDA, T., YAMADA, T., OGIYAMA, H., KITAMURA, S., ICHIBA, M., KOMORI, M., NISHIYAMA, O., NAKANISHI, F., ZUSHI, S., NISHIHARA, A., IIJIMA, H., TSUJII, M. & HAYASHI, N. 2011. Short-term outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric neoplasm: multicenter survey by osaka university ESD study group. *Dig Endosc*, 23, 73-7.

HORI, Y., IMANISHI, A., MATSUKAWA, J., TSUKIMI, Y., NISHIDA, H., ARIKAWA, Y., HIRASE, K., KAJINO, M. & INATOMI, N. 2010. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases. *J Pharmacol Exp Ther*, 335, 231-8.

KAGAWA, T., IWAMURO, M., ISHIKAWA, S., ISHIDA, M., KURAOKA, S., SASAKI, K., SAKAKIHARA, I., IZUMIKAWA, K., YAMAMOTO, K., TAKAHASHI, S., TANAKA, S., MATSUURA, M., HASUI, T., WATO, M. & INABA, T. 2016. Vonoprazan prevents bleeding from endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther*, 44, 583-91.

MARUOKA, D., ARAI, M., KASAMATSU, S., ISHIGAMI, H., TAIDA, T., OKIMOTO, K., SAITO, K., MATSUMURA, T., NAKAGAWA, T., KATSUNO, T. & YOKOSUKA, O. 2017. Vonoprazan is superior to proton pump inhibitors in healing artificial ulcers of the stomach post-endoscopic submucosal dissection: A propensity score-matching analysis. *Dig Endosc*, 29, 57-64.

TAKAHASHI, K., SATO, Y., KOHISA, J., WATANABE, J., SATO, H., MIZUNO, K., HASHIMOTO, S. & TERAII, S. 2016. Vonoprazan 20 mg vs lansoprazole 30 mg for endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers. *World J Gastrointest Endosc*, 8, 716-722.

TOYOKAWA, T., INABA, T., OMOTE, S., OKAMOTO, A., MIYASAKA, R., WATANABE, K., IZUMIKAWA, K., HORII, J., FUJITA, I., ISHIKAWA, S., MORIKAWA, T., MURAKAMI, T. & TOMODA, J. 2012. Risk factors for perforation and delayed bleeding associated with endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: analysis of 1123 lesions. *J Gastroenterol Hepatol*, 27, 907-12.

TSUCHIYA, I., KATO, Y., TANIDA, E., MASUI, Y., KATO, S., NAKAJIMA, A. & IZUMI, M. 2017. Effect of vonoprazan on the treatment of artificial gastric ulcers after endoscopic submucosal dissection: Prospective randomized controlled trial. *Dig Endosc*, 29, 576-583.

論文目録

I 主論文

Effects of vonoprazan compared with esomeprazole on the healing of artificial post-endoscopic submucosal dissection ulcers: A prospective, multi-center, two-arm, randomized controlled trial

Ishii, Y. Yamada, H. Sato, T. Sue, S. Kaneko, H. Irie, K. Sasaki, T. Tamura, T. Ikeda, R. Fukuchi, T. Kobayashi, R. Makazu, M. Sato, C. Hirasawa, K. Kondo, M. Shibata, W. Maeda, S.

: Gastroenterology Research and Practice Vol.2018, Article ID 1615092

2018 年発行

II 副論文

Activation of Signal Transduction and Activator of Transcription 3 Signaling Contributes to *Helicobacter*-associated Gastric Epithelial Proliferation and Inflammation

Ishii, Y. Shibata, W. Sugimori, M. Kaneta, Y. Kanno, M. Sato, T. Sue, S. Kameta, E. Kaneko, H. Irie, K. Sasaki, T. Kondo, M. Maeda, S.

: Gastroenterology Research and Practice, In press, Article ID 9050715